



TITLE:

前立腺癌に対するPSA低値で再開する間欠的内分泌療法の成績: 初回休薬期間の検討を中心に

AUTHOR(S):

前川, 信也; 前川, 正信; 牛田, 博; 井上, 幸治; 金子, 嘉志; 大森, 孝平; 西村, 一男

CITATION:

前川, 信也 ...[et al]. 前立腺癌に対するPSA低値で再開する間欠的内分泌療法の成績: 初回休薬期間の検討を中心に. 泌尿器科紀要 2001, 47(8): 553-555

ISSUE DATE:

2001-08

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114590>

RIGHT:

前立腺癌に対する PSA 低値で再開する
間欠的内分泌療法の成績：
初回休薬期間の検討を中心に

大阪赤十字病院泌尿器科（部長：西村一男）

前川 信也, 前川 正信, 牛田 博, 井上 幸治*
金子 嘉志, 大森 孝平, 西村 一男

INTERMITTENT ANDROGEN DEPRIVATION TREATMENT
OF PROSTATE CANCER RESTARTED AT LOW LEVEL
OF SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN :
A PILOT STUDY

Shinya MAEKAWA, Masanobu MAEGAWA, Hiroshi USHIDA, Koji INOUE,
Yoshiyuki KANEKO, Kouhei OHMORI and Kazuo NISHIMURA
From the Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

We report a pilot study on a novel protocol of intermittent androgen deprivation (IAD) treatment of prostate cancer (PC), in which androgen deprivation is restarted when serum prostatic specific antigen (PSA) level reached more than 2 ng/ml and is stopped when PSA level decreased below 0.3 ng/ml. Thirty-two patients (aged 60 to 86 years, median 74 years) with prostate cancer (Stage A in 4 patients, B in 20, C in 1, D in 5, and relapse after radical prostatectomy in 2) were treated with IAD. Median serum PSA prior to the start of endocrine therapy was 15.65 (range 2.67 to 306.3) ng/ml. Eleven patients were treated with luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH) agonist alone and 21 were treated with LHRH agonist plus an antiandrogen. Median duration of first endocrine therapy was 572 (range 100 to 1,543) days. Median serum PSA at the start of first off-phase was 0.038 (range 0.003 to 0.489) ng/ml. After a median of 207 days (range 140 to 843) of follow-up, 19 patients were in the first cycle, 9 in the second cycle, 3 in the third cycle, 1 in the fourth cycle. Two patients developed androgen-independent PC. The median duration of first off-phase of IAD was 287 days. There was a significant inverse relation between the duration of the first on-phase and testosterone level measured 4 months after the cessation of first on-phase therapy ($R = -0.518$). These results suggest that our protocol provides a reasonable length of off-phase duration and that the long term-androgen deprivation phase might delay the recovery of the testicular endocrine function which should be maintained during the off-phase of IAD.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 553-555, 2001)

Key words: Prostate cancer, Intermittent androgen deprivation

緒

言

対 象 と 方 法

前立腺癌に対する間欠的内分泌療法は内分泌不応性となるまでの期間を延長したり、持続的内分泌療法の副作用を軽減したりする目的で行われている。様々な施設で様々なプロトコルで間欠的内分泌療法の臨床試験が行われているが、未だ一定のプロトコル、治療対象は決まっていない。今回われわれは、PSA が 2 ng/ml 以上で内分泌療法再開、0.3 ng/ml 以下で休薬という新しいプロトコルで間欠的内分泌療法を施行した。その短期成績につき報告する。

対象は1998年11月から2000年9月の間に登録した PSA が 0.3 ng/ml 以下である内分泌療法中の前立腺癌患者32例である。年齢は60～86（中央値74）歳であった。臨床病期はA 4例、B 20例、C 1例、D 5例で前立腺全摘出術後の再発が2例であった。前立腺針生検あるいは経尿道的切除術による病理組織は高分化型15例、中分化型11例、低分化型6例であった（もっとも悪性度の高い分化度で分類）。登録前の内分泌療法は LHRH agonist (Goserelin あるいは Leuprolerin) のみ11例で LHRH agonist + antiandrogen (Bicalutamide あるいは Flutamide あるいは酢酸ク

* 現：静岡県立総合病院泌尿器科

ロルマジノン) 21例であった。初回内分泌治療期間は100~1,543 (中央値572) 日であった。

登録された患者はすべての内分泌療法を休薬し、1カ月毎に PSA を測定した。PSA が2.0 ng/ml を越えると内分泌療法を再開した。再び PSA が0.3 ng/ml 以下となると再び休薬し、内分泌不応性となるまで繰り返した。内分泌療法前の PSA 値は2.67~306.3 (中央値 15.65) ng/ml, 初回休薬時の PSA 値は0.003~0.489 (中央値 0.038) ng/ml であった。

PSA 測定キットはおもに高感度 PSA 測定キットである Immurite を用いたが、一部 Tandem-R を用いた。

統計解析には Stat-View 5.0 を用いた。

結 果

観察期間は140~843 (中央値207) 日であった。現在の患者の状況は、初回休薬中19例、2回目治療中6例、2回目休薬中3例、3回目治療中3例、4回目治療中1例である。内分泌不応性となった症例を2例認めた。

初回サイクルを完了した症例は13例で平均初回治療期間は472日、平均休薬期間は209日、休薬期間の割合は31%であった。

Fig. 1 に Kaplan-Meier 法による初回休薬期間のグラフを示す。Kaplan-Meier 法による初回休薬期間の中央値は287日であった。

内分泌療法前の PSA 値の高低、病理組織、初回治療期間の長短、休薬開始時の PSA 値の高低で休薬中の患者の割合に統計学的有意差は認めなかった ($p > 0.05$, Logrank test)。

Fig. 2 に初回治療期間と休薬4カ月後テストステロン値の相関を示す。休薬4カ月目のテストステロン値は9~689 (中央値 129) ng/dl ($n=22$) であり、テストステロン値が正常 (300 ng/dl 以上) に回復した症例は27%にすぎなかった。初回治療期間と休薬4カ月目テストステロン値は $R = -0.518$ と負の相関を認めた。2年以上内分泌療法を行った患者で休薬後4カ月以内にテストステロン値の正常値への回復がみられた

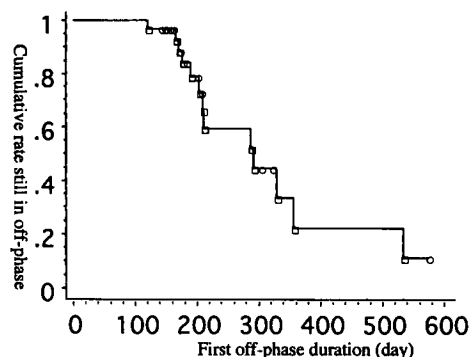


Fig. 1. First off-phase duration. Overall.

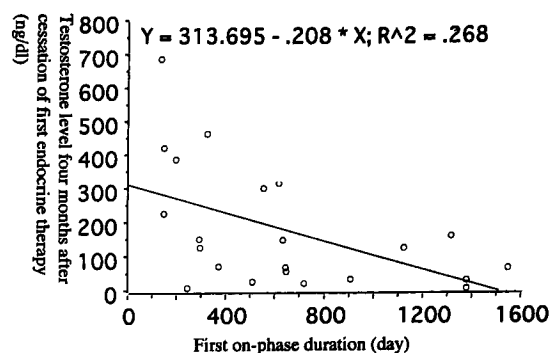


Fig. 2. Relation between the duration of first on-phase and the testosterone level measured four months after cessation of endocrine therapy.

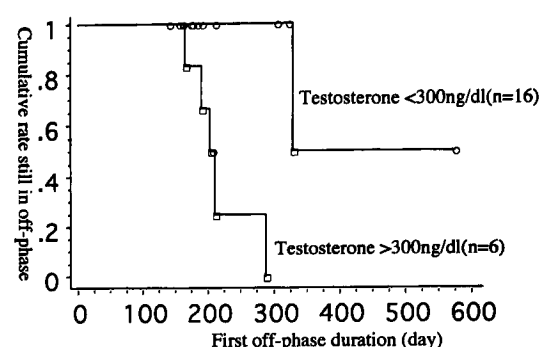


Fig. 3. First off-phase duration. In relation to testosterone level measured four months after cessation of endocrine therapy. Differences between groups were statistically significant ($p = 0.0019$, Logrank test).

症例はなかった。

Fig. 3 に休薬4カ月後のテストステロン値によって群分けした Kaplan-Meier 法による初回休薬期間のグラフを示す。休薬4カ月以内にテストステロン値が正常化した症例では有意に初回休薬中の患者の割合が少なかった ($p = 0.0019$, Logrank test)。

考 察

アンドロゲン依存性前立腺癌細胞株 LNCaP104S はアンドロゲン非存在下で長期培養すると、アンドロゲン非依存性のクローンが誘導されることが示されている¹⁾ このアンドロゲン非依存性クローンの誘導は間欠的アンドロゲン除去によって遅延する²⁾ 同様に mouse model でも間欠的アンドロゲン除去により、ホルモン不応性前立腺癌となるまでの期間が延長する³⁾

臨床的には1986年の Klotz ら⁴⁾以来、前立腺癌に対する間欠的内分泌療法の報告は散見される⁵⁻¹⁰⁾ 実際に持続的内分泌療法と比較して間欠的内分泌療法がホルモン不応性となるまでの期間を延長するかどうかに関しては現在 randomized prospective study が進行

中である⁵⁾ 一方間欠的内分泌療法の休業期間中に hot flush や性欲低下, 勃起障害といった内分泌療法の副作用が軽減することは既に Goldenberg ら⁶⁾や Higano ら⁷⁾が報告しており間欠的内分泌療法の利点の1つとなっている。

間欠的内分泌療法の治療期間, 休業期間の設定は報告ごとに異なっており一定の方法はまだ確立されていない。Crook ら⁸⁾や Egawa ら⁹⁾は PSA 10 ng/ml 以上で, また Strum ら¹⁰⁾は PSA 5 ng/ml 以上で内分泌療法を再開するプロトコルを用いている。われわれはさらに慎重を期して PSA が 2.0 ng/ml を越えると内分泌療法を再開するというプロトコルとしたが, 初回休業期間の中央値は287日と満足のいくものであった。

内分泌療法を中断したあとのテストステロン値の回復については様々な報告がある。比較的長期治療期間後の報告として, 25~82カ月の内分泌療法後休業した場合, 6カ月後の時点では全例テストステロン値の正常値への回復は認めなかったという報告がある¹¹⁾ 中間的な期間では, Crook ら⁸⁾は8カ月の内分泌療法後, 73%の症例で平均18週間でテストステロン値が回復したと述べており, Goldenberg ら⁶⁾は平均43週間の内分泌療法後, 平均8週間で全例テストステロン値の回復が得られたと述べている。他方 Egawa ら⁹⁾は平均4.3カ月という比較的短期間の内分泌療法後休業すると, 2~5カ月後, 全例テストステロン値が回復したと述べている。これらの報告から治療期間が長いほどテストステロン抑制は持続する傾向にあるようである。われわれの検討では, 初回治療期間とテストステロン値の回復には負の相関を認め, 初回治療期間が長期であればテストステロン抑制は休業しても長期持続することが示された。長期にわたる視床下部-下垂体-精巣ホルモン軸の抑制は精巣機能の障害を長期化し, 間欠的内分泌療法に必要なテストステロン値の回復を遅らせるかもしれない。

一方 LHRH agonist の投与期間を至適化すれば間欠的な投与であっても実際は持続的なテストステロン除去療法が行え, 投薬コストを削減できるかもしれない。

現在複数の施設で間欠的内分泌療法の臨床試験が進行中であるが, QOL, 投薬コスト削減の両面でも結果を評価していくべきであろう。

結 語

1) PSA 2.0 ng/ml 以上で治療を再開する間欠的内分泌療法を32例の前立腺癌患者に対して施行した。

2) 初回休業期間の中央値は287日と満足のいくものであった。

3) 初回治療期間と初回休業4カ月目のテストステ

ロン値には有意な逆相関を認め, 長期にわたる内分泌療法は精巣機能の回復に障害を与える。

本論文の要旨は第89回日本泌尿器科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Kokontis J, Takakura K, Hay N, et al.: Increased androgen receptor activity and altered c-myc expression in prostate cancer cells after long-term androgen deprivation. *Cancer Res* **54**: 1556-1573, 1994
- 2) Langelier EG, van Uffelen CJC, Blankenstein MA, et al.: Effect of culture conditions on androgen sensitivity of the human prostatic cancer cell line LNCaP. *Prostate* **23**: 213-223, 1993
- 3) Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, et al.: Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Biol* **58**: 139-146, 1996
- 4) Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, et al.: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* **58**: 2546-2550, 1986
- 5) Theyer G and Hamilton G: Current status of intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *Urology* **52**: 353-359, 1998
- 6) Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, et al.: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* **47**: 956-961, 1995
- 7) Higano CS, Ellis W, Russel K, et al.: Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* **48**: 800-804, 1996
- 8) Crook JM, Szumacher E, Malone S, et al.: Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* **53**: 530-534, 1999
- 9) Egawa S, Takashima R, Matsumoto K, et al.: A pilot study of intermittent androgen ablation in advanced prostate cancer in Japanese men. *Jpn J Clin Oncol* **30**: 21-26, 2000
- 10) Strum SB, Scholz MC and McDermed JE: Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* **5**: 45-52, 2000
- 11) Hall MC, Fritzsche RJ, Sagalowsky AI, et al.: Prospective determination of the hormonal response after cessation of luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment in patients with prostate cancer. *Urology* **53**: 893-903, 1999

(Received on May 15, 2001)

(Accepted on June 13, 2001)

(迅速掲載)